

Medicinal composition for stabilizing delotadine in preparation**Publication number:** CN1552324**Publication date:** 2004-12-08**Inventor:** REN XIAOWEN (CN); MA JIN (CN); ZOU MEIXIANG (CN)**Applicant:** TIANJIN MEDICINE ACADEMY (CN)**Classification:****- international:** **A61K31/4545; A61P37/08; A61K31/4523; A61P37/00;**
(IPC1-7): A61K31/4545; A61P37/08**- european:****Application number:** CN20031029937 20030528**Priority number(s):** CN20031029937 20030528**Also published as:**

CN1245975C (C)

Report a data error here**Abstract of CN1552324**

A composite medicine in which desloratadine is stabilized features that after desloratadine is mixed with medicinal auxiliaries, an antioxidizing agent is added to the mixture.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4545

A61P 37/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03129937.7

[43] 公开日 2004 年 12 月 8 日

[11] 公开号 CN 1552324A

[22] 申请日 2003.5.28 [21] 申请号 03129937.7

[71] 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 任晓文 马 晋 邹美香

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司

代理人 赵 敬 朱红星

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 一种使地洛他定在制剂中稳定的药物组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种使抗组胺药地洛他定在制剂中稳定的药物组合物，其特征在于将治疗有效量的地洛他定与药用辅料混合后，加入到抗氧化剂中制成多种剂型。本发明以简单、独特的方式解决了在制剂中含有乳糖或水的条件下，地洛他定不稳定的问题；在不改变地洛他定结构的条件下，只需在辅料中加入一定量的抗氧化剂即可达到使地洛他定稳定的目的。本发明缩短了原料药的合成路线，简化了工艺，节约了成本，更适合大规模的工业化生产。

ISSN 1008-4274

1、一种使地洛他定在制剂中稳定的药物组合物，其特征在于将治疗有效量的地洛他定与药用辅料混合后，加入到抗氧剂中制成多种剂型。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于所述的治疗有效量的地洛他定为 0.1-5mg.

3、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于所述的抗氧剂为含无机硫或有机硫的抗氧剂。

4、根据权利要求 3 所述药物组合物，其特征在于所述的无机硫抗氧剂为亚硫酸盐。

5、根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于所述的有机硫抗氧剂为硫代甘油、硫脲素、2-巯基乙醇、2-巯基丙醇、1-硫代山梨糖醇。

6、根据权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于所述的亚硫酸盐为亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾。

7、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于抗氧剂在制剂中，不具有生物活性或药物活性。

8、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于以重量计加入的抗氧剂与药物组合物的重量百分比为 0.001%—2%。

9、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于以重量计加入的抗氧剂与药物组合物的重量百分比最佳为 0.017—1%。

10、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于所述的剂型是以片剂、胶囊剂、糖浆剂、颗粒剂、口服液、分散片、速崩片、的形式存在。

一种使地洛他定在制剂中稳定的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种使抗组胺药 8-氯-6, 11-二氢-11- (4-亚哌啶基)-5H-苯并[1, 2-b]吡啶, 即称为地洛他定 (DCL) 在制剂中稳定的药物组合物。

背景技术

地洛他定 (DCL) 为氯雷他定 (loratadine) 的活性代谢物, 为非镇静性抗组胺药, 无中枢和神经系统方面的副作用, 如嗜睡和抗胆碱作用, 作为组胺 H_1 受体拮抗剂, 动物实验表明 DCL 拮抗 H_1 受体的作用是氯雷他定的 2.5~4 倍, 因而服用量减少, 副作用更加轻微。最为重要的是 DCL 在治疗季节性、过敏性鼻炎时表现出一种减充血作用, 这一点不同于大多数其它的抗组胺药, 同时有报道 DCL 在肿瘤促进作用中的活性比氯雷他定的低 5 至 7 倍, 因此与氯雷他定相比, 地洛他定 (DCL) 作用更强, 安全性更好。

CN 98802313.X 专利中, 公开了地洛他定的制剂处方, 特别强调 DCL 不稳定, 不能在有水存在的前提下, 含有单糖和二糖尤其是乳糖, 否则药物的稳定性极差。主要原因在于乳糖和 DCL 能形成一种棕色产物, 使 DCL 降解生成一种棕色烯氨物质, 造成 DCL 高度降解, 影响其在组合物中的稳定性。提出解决的方法有两种 (1) 在地洛他定 (DCL) 的药物组合物中不使用单糖或二糖尤其是乳糖; (2) 即使必须使用, 一方面可采取将地洛他定与单糖或二糖, 尤其是乳糖隔绝的方式即首先将地洛他定包衣或制成微囊后, 再与乳糖混合的方式。另一方面也可以采取严格控制无水的方式。在这两种条件下, 地洛他定与乳糖混合也可维持其稳定性。

众所周知乳糖在许多药物剂型, 例如片剂、胶囊剂、颗粒剂中都是常用的作填充剂的化合物, 具有良好的流动性和可压性。所以, 如果在药物组合物处方中不使用单糖和二糖尤其是乳糖, 会给大规模的工业化生产带来诸多不便, 且影响药品的质量。另外采用隔离包衣或制成微囊也只是部分增加原料的稳定性, 且操作繁琐, 代价较高。除此之外, 在试验过程中, 我们发现

即使在制剂处方中不加入含有单糖和二糖尤其是乳糖，所制的制剂也会产生一种棕红色物质，很难长期保存。

CN 02128998.0 也公开了另外一种使地洛他定（DCL）在制剂中稳定的制备方法，主要是利用 DCL 分子中的氨基与相应的有机酸或无机酸反应，生成水溶性复合盐，从而增加了 DCL 的溶解性，但此方法首先需将 DCL 与酸成盐经脱色、浓缩、析结晶等繁杂工艺过程制备成纯品后，再与乳糖等药用辅料混合制成各种剂型，这无疑增加了原料药的合成工艺。

发明内容

本发明的目的旨在克服上述现有技术的缺点和不足，提供一种简便、独特的方法，能使抗组胺药地洛他定（DCL）在制剂中稳定的药物组合物。

本发明的目的是这样实现的：将治疗有效量的地洛他定与药用辅料混合后，加入到抗氧剂中制成多种剂型。其剂型可以以片剂、胶囊剂、糖浆剂、颗粒剂、口服液、分散片、速崩片的形式存在；其中所用的抗氧剂为含无机硫或有机硫的抗氧剂；无机硫抗氧剂为亚硫酸盐，如亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾；有机硫抗氧剂为硫代甘油、硫脲素、2-巯基乙醇、2-巯基丙醇、1-硫代山梨糖醇；本发明所述的抗氧剂必须是医药上允许的，且本身不具有生物活性或药理活性，能保证制剂中所含的地洛他定不受破坏，因此地洛他定的药效和生物利用度不会受到任何影响；本发明所述的抗氧剂的用量是指在药典中规定的辅料用量范围内，经过试验研究确定以重量计加入的抗氧剂与药物组合物的重量百分比为 0.001%—2%，最佳为 0.017—1%。

由于地洛他定的分子结构中有一个裸露氨基，其所带的活泼氢很容易被空气氧化，造成颜色加深。各种试验研究表明，在含有地洛他定的制剂处方中加入适量的抗氧剂，可以解决在处方中有乳糖或水的条件下，地洛他定不稳定的问题。本发明人在研究中发现，在对加入抗氧剂的制剂中的地洛他定作全波长扫描，在 $245 \pm 2\text{nm}$ 处有最大吸收， $229.6 \pm 2\text{nm}$ 处有最小吸收，与不加抗氧剂的地洛他定（DCL）对照品一致。说明加入抗氧剂后，不影响地洛他定（DCL）的药理活性，见表 1 是地洛他定对照品与含有抗氧化剂的地洛他定的紫外扫描结果。

对照品与含有抗氧化剂的地洛他定紫外扫描：

仪器：岛津 UV-260 紫外测定仪

方法：

精密称取适量地洛他定对照品，以 95%乙醇溶解，制成浓度为 10ug/ml 的溶液作全波长扫描。精密称取适量含抗氧剂的片粉（或胶囊内容物粉末、颗粒剂粉末），以 95%乙醇溶解，用干燥滤纸过滤，制成浓度为 10ug/ml 的溶液作全波长扫描，结果见表 1：

表 1

	最大吸收 (nm)	最小吸收 (nm)
对照品	245.6	229.2
片剂	245.2	229.4
胶囊剂	244.9	229.8
颗粒剂	245.5	230.0

从表 1 可以看出，在各种制剂中加入抗氧化剂不影响地洛他定的药物活性。

进一步说明，本发明所述的治疗有效量的地洛他定与药用辅料混合是指：地洛他定（DCL）在制剂处方中一般含量为 0.1mg-10mg，最佳为 0.1mg-5mg；所用药用辅料包括：

粘合剂：玉米淀粉、明胶、纤维素及其衍生物（乙基纤维素、羧甲基纤维素钠）羟丙甲纤维素、微晶纤维素。

填充剂：碳酸钙、硫酸钙、磷酸氢钙、甘露糖、乳糖。

崩解剂：淀粉、淀粉乙醇酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮

润滑剂：硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、氢化植物油。

包衣剂：羟丙甲纤维素、乙基纤维素、聚乙二醇。

本发明还涉及使地洛他定在制剂中稳定的其它治疗组分，如防腐剂、矫味剂、甜味剂、增塑剂等，该治疗组分以一定量加入到片剂、胶囊剂、糖浆剂、颗粒剂、口服液、分散片、速崩片中。但应提醒注意的是，这些组分必须与 DCL 相匹配以确保制剂的稳定性。

治疗有效量的地洛他定与适量的抗氧剂混合，加入稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂经混合制粒，压片（必要时可包衣）后制成片剂；加入稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、粘合剂经混合、制粒、灌装制成胶囊、颗粒剂、干糖浆；加入甜味剂、矫味剂、水等适宜工艺制成口服液。地洛他定在各种制剂中稳定，不产生棕色物质。

本发明从技术角度来看，与现有的技术有明显的不同其优点在于：

1. 以简单、独特的方式解决了地洛他定在制剂处方中加入含有单糖和二糖尤其是乳糖的条件下产生棕红色物质的缺陷，使地洛他定在各种剂型中均能保持其稳定性。
2. 不改变地洛他定结构，缩短了原料药合成路线，只需在辅料中加入适量的抗氧化剂即可达到地洛他定稳定的目的。
3. 采用本发明简化了操作，节约了成本，更加适合大规模的工业化生产。

具体实施方式

以下通过各种制剂处方来详细描述不同的实施方案，这些实施例仅作为说明，而不对本发明产生任何限制。

在各种剂型中地洛他定的含量一般为 0.1-5mg。其中 q. s 代表适量。

实例 1:

名称	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
地洛他定	5g	5g	5g	5g
乳 糖	30g	30g	-----	-----
磷酸氢钙	-----	-----	30g	30g
微晶纤维素	15g	15g	15g	15g
淀 粉	30g	30g	30g	30g
羧甲基淀粉钠	10g	10g	10g	10g
30%乙醇	q. s	q. s	q. s	q. s
焦亚硫酸钠	-----	0.05g	-----	0.05g
硬脂酸镁	q. s	q. s	q. s	q. s

制成 1000 片

制备工艺:

(1) 素片工艺:

将原辅料预先干燥，过 100 目筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中，每次加时充分混匀 2-3 次，保证药与辅料充分混匀。将含有适量的焦亚硫酸钠的 30%乙醇加入到混合料中制软材，过 20 目筛，在 55℃通风烘箱中干燥 2h，干颗粒过 16 目筛整理，测定中间体含量，压片。

(2) 薄膜衣工艺

将处方量欧巴代（包衣剂）溶于 70%的醇水中，充分混匀。将素片置于包衣

锅中，开动鼓风，使片温为 40℃左右，用喷枪喷入薄膜衣，喷速为 5ml/min，至薄膜衣喷完，干燥 1h，分装即可。

杂质含量测定采用高效液相方法。

仪器：SP8810 泵

SP100 检测器

ODSC₁₈ 柱

实施例 1 稳定性实验研究结果：

	外观	杂质含量 (%)		
		0 天	5 天	10 天
处方 1	片面为棕红色	0.27	0.58	1.12
处方 2	片面为类白色	0.28	0.30	0.33
处方 3	片面为棕红色	0.25	0.47	0.92
处方 4	片面为类白色	0.25	0.29	0.30

实例 2

名称	处方 5	名称	处方 6	名称	处方 7
地洛他定	5g	地洛他定	5g	地洛他定	5g
乳 糖	30g	乳 糖	30g	乳 糖	30g
微晶纤维素	15g	微晶纤维素	15g	微晶纤维素	15g
淀 粉	30g	淀 粉	30g	淀 粉	30g
羧甲基淀粉钠	10g	羧甲基淀粉钠	10g	羧甲基淀粉钠	10g
30%乙醇	q. s	30%乙醇	q. s	30%乙醇	q. s
焦亚硫酸钠	0.10g	亚硫酸钠	0.10g	硫代硫酸钠	0.10g
硬脂酸镁	q. s	硬脂酸镁	q. s	硬脂酸镁	q. s

制成 1000 片

素片及包衣制备工艺同实例 1。

实施例 2 稳定性实验研究结果：

	外观	杂质含量 (%)		
		0 天	5 天	10 天
处方 5	片面为类白色	0.27	0.28	0.29
处方 6	片面为类白色	0.28	0.30	0.31
处方 7	片面为类白色	0.25	0.28	0.29

实例 3

名称	处方 8	名称	处方 9	名称	处方 10
地洛他定	5g	地洛他定	5g	地洛他定	5g
乳 糖	30g	乳 糖	30g	乳 糖	30g
微晶纤维素	15g	微晶纤维素	15g	微晶纤维素	15g
淀 粉	30g	淀 粉	30g	淀 粉	30g
羧甲基淀粉钠	10g	羧甲基淀粉钠	10g	羧甲基淀粉钠	10g
30%乙醇	q. s	30%乙醇	q. s	30%乙醇	q. s
焦亚硫酸钠	0.08g	硫代甘油	0.17g	2-巯基乙醇	0.5g
硬脂酸镁	q. s	硬脂酸镁	q. s	硬脂酸镁	q. s

制成 1000 片

素片及包衣制备工艺同实例 1。

实施例 3 稳定性实验研究结果：

	外 观	杂质含量 (%)		
		0 天	5 天	10 天
处方 8	片面为类白色	0.24	0.28	0.31
处方 9	片面为类白色	0.28	0.31	0.33
处方 10	片面为类白色	0.25	0.27	0.29

实例 4

a、颗粒剂

名称	
地洛他定	5g
蔗糖	200g
乳糖	250g
阿斯巴甜	35g
橘子香精	10g
焦亚硫酸钠	0.5g
30%乙醇	q. s

制成 1000 袋

颗粒剂制备工艺：

将原辅料预先干燥，过 100 目筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中，每次加时充分混匀 2-3 次，保证药与辅料充分混匀。将含有适量的焦亚硫酸钠的 30%乙醇加入到混合料中制软材，过 20 目筛，在 55℃通风烘箱中干燥 2h，干颗粒过 16 目筛整理，测定中间体含量，灌装成袋。

b、胶囊剂

名称	
地洛他定	5g
磷酸氢钙	40g
微晶纤维素	10g
羧甲基淀粉钠	10g
硫代甘油	0.75g
硬脂酸镁	8g
30%乙醇	q. s

制成 1000 粒

胶囊剂制备工艺：

将原辅料预先干燥，过 100 目筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中，每次加时充分混匀 2-3 次，保证药与辅料充分混匀。将含有适量的硫代甘油的 30%乙醇加入到混合料中制软材，过 20 目筛，在 55℃通风烘箱中干燥 2h，干颗粒过 16 目筛整理，测定中间体含量，灌装成胶囊。

c、口服液

名称	
地洛他定	5g
阿斯巴甜	20g
香精	2g
焦亚硫酸钠	5g
加注射用水至	5000ml

制成 1000 瓶

口服液制备工艺：

将原辅料过 100 目筛备用。先量取 1000ml 注射用水，将地洛他定在搅拌下溶解（必要时 80℃ 水浴），加入剩余的辅料充分搅拌混匀，并加注射用水至 5000ml，使制成透明澄清的液体，灌装成瓶。

含有抗氧剂的各种制剂中，在高温 60℃ 条件下地洛他定的杂质含量。

	外观	杂质含量（%）		
		0 天	5 天	10 天
片剂	片面为白色或类白色	0.24	0.26	0.28
胶囊	除胶囊壳，内容物为白色或类白色	0.28	0.28	0.31
颗粒剂	颗粒为白色类白色	0.26	0.29	0.32
口服液	为透明溶液，不变色	0.30	0.33	0.34